Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg a. d. Lahn
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. med. E. Kehrer.

Die anatomisch histologischen Veränderungen der Nebennierenrinde bei Hyperthyreoidismus.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Karl Otto Happel
aus Minden / Westfalen

Marburg (Lahn) 1937

F. Johannsens Buchdruckerei, Johs. Ibbeken, Schleswig

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 15. 12. 36
Referent: Prof. Neumann
Korreferent: Geheimrat Kehrer.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem lieben Onkel

Dr. med. Christian Engel

gewidmet.

Die anatomisch histologischen Veränderungen der Nebennierenrinde bei Hyperthyreoidismus.

A. I. Histologie und Bedeutung der Nebennierenrinde.

II. Kurze Bemerkungen zur vergleichenden Anatomie und Physiologie.

III. Berichte über die wichtigsten Veränderungen der Nebennierenrinde bei Hyperthyreoidismus in der bisher erschienenen Literatur.

B. Versuche und ihre Auswertung.

1. Versuchstiere, behandelt mit organischer Schilddrüsensubstanz.
   a) Das Injektionsmittel Elityran „Bayer".
   b) Die Versuchstiere.
   c) Die mikroskopischen Untersuchungen.
2. Versuchstiere, behandelt mit synthetischer Schilddrüsensubstanz.
   a) Das Injektionsmittel Thyroxin „Roche".
   b) Die Versuchstiere.
   c) Die mikroskopischen Untersuchungen.

C. Zusammenfassung.

A. I. Histologie und Bedeutung der Nebennierenrinde.

Die Betrachtung der Nebenniere zeigt die Zusammensetzung des Organes in zwei Teile, einer äußeren Schicht, der Rindensubstanz, welche die innere Masse, die Marksubstanz, umschließt. Beide Bestandteile unterscheiden sich makroskopisch durch ihre verschiedene Beschaffenheit und Farbe. Außer der eigentlichen Rinde, welche das Mark rings umschließt, finden wir auch noch regelmäßig in der menschlichen Nebenniere eine sogenannte zentrale Rindensubstanz (R. Jaffé und Tannenberg). Beim Kaninchen ist diese stellenweise auch zu finden (Verfasser). Diese Verlagerung ist aus dem entwicklungsgeschichtlichen Aufbau zu verstehen und kommt zustande durch das Umschlagen der Rinde im Hilus auf die durchbrechende Vene und das Durchwachsen ihrer Wand nach innen. Diese zentrale Rinde, von Landau genau studiert, zeigt das gleiche Verhalten wie die periphere.

Das Parenchym der äußeren Schicht, der Rindensubstanz, ist von faserigem Bruch, und es wird nach ihrer Anordnung in drei Zonen eingeteilt. Die einzelnen Zonen sind nicht immer scharf abgegrenzt und schwanken in ihrer Größe. In der äußeren Zone liegen die Zellen zu rundlichen Ballen, Zona glomerulosa, in der mittleren Zone zu langgestreckten, palisadenartigen Säulen geordnet, Zona fasciculata, während die innerste Schicht regellos in einem netzförmigen Bindegewebe, Zona reticularis, zusammenliegt (Stöhr).

In der Nebenniere sind drüsenartige Hohlräume zuerst von Marchand und Ambrosius beobachtet und beschrieben. Über ihre Bedeutung herrscht noch keine völlige Klarheit. Jedoch sind sie nicht als Kunstprodukte aufzufassen. Die Marksubstanz zeigt eine vollständig andere Anordnung. In regelmäßigen Ballen und Strängen liegen nebeneinander große, polygonale unregelmäßige Zellen, von feinem, an elastischen Fasern reichem Bindegewebsreticulum umgeben. Die Marksubstanz ist meist nicht durch eine

scharfe Grenze, einer bindegewebigen Kapsel, von der Rinde getrennt. Der Übergang ist fließend, die Abgrenzung meist schwer und undeutlich.

Die Frage nach der physiologischen Bedeutung der Nebenniere soll an dieser Stelle nicht erschöpfend erörtert werden. Es genügt, wenn einige für die vorliegende Bearbeitung wichtige Erkenntnisse hervorgerufen werden.

Ihre Bedeutung ist einmal an ihren Ausfallerscheinungen studiert, dann aber auch bei den verschiedensten Krankheiten, Verletzungen, Vergiftungen und Entwicklungsanomalien.

Vornehmlich kommt der Nebennierenrinde die Bedeutung der Lipoidspeicherung zu. Die Verschiedenheit der in der Nebenniere gefundenen Lipoide ist wechselnd. Man kann heute kaum einen bestimmten Normalzustand der Nebennierenrinde betreffs ihres Lipoidgehaltes feststellen.

Ob wir aus histologischen Lipoidbefunden Schlüsse auf die chemische Natur der Lipoide ziehen können, sei noch dahingestellt.

Noch bis vor wenigen Jahren hatte man (Aschoff, Landau, Dietrich und Siegmund) die Zona glomerulosa als die eigentliche Keimschicht der Nebennierenrinde angesehen. Von dort sollen sich die Zellen als funktionierende Zellen nach dem Mark zuschieben, so daß die Zona reticularis als älteste Schicht und als Untergangszone anzusehen ist. Wie die Untersuchungen von Kolmer, Kohno und Hett ergeben haben, liegt die Keimzone der Nebennierenrinde in der Peripherie der Zona fasciculata. Von hier schieben sich die Zellen nach innen und außen, und so liegen die ältesten Zellindividuen in der Zona reticularis nach dem Zentrum zu. Ihr Zellkern ist kleiner, dunkler, zeigt beginnende Pyknose. Die Zellen sind auch kleiner, schmaler, ihr Lipoidgehalt geringer und schwindet bisweilen vollkommen. In ihnen treten Pigmente (Hueck, Tucsek, Schief, Kutschera) auf, welche nach Lubarsch und Hueck den Lipofuszinen nahestehen. Nach experimentellen Erfahrungen von Wantrin können wir diese Pigmente als Abnutzungspigmente betrachten, so daß ihnen keine weitere endokrine Bedeutung zukommt.

Bei verschiedenen Färbe- und Härtungsmethoden findet man vielfach verschiedene Granulationen. Ihre Bedeutung ist noch vollkommen unklar.

A. II. Kurze Bemerkungen zur vergleichenden Anatomie und Physiologie.

Die Nebenniere des Menschen besteht aus zwei ganz verschiedenen Gewebsarten. Im Tierreich sind vielfach diese beiden Gewebsarten noch voneinander getrennt. Die morphologische Untersuchung der Nebenniere bei den verschiedenen Tierarten ist keineswegs umfassend.

Je höher wir in der Tierreihe aufsteigen, um so mehr finden wir die Vereinigung der beiden Gewebsarten zu einem einheitlichen System. Aber auch bei den höchst entwickelten Vertretern der Tierreihe, den Primaten, und bei den Menschen ist die völlige Zusammenfassung beider Gewebsarten zu einem einheitlichen Organ nicht verwirklicht. Soweit die Nebenniere in der Tierreihe als ein Organ entwickelt vorkommt, ist ihre Oberfläche im allgemeinen glatter als beim Menschen. Landau bezeichnet die Oberflächenfaltung der Nebennierenrinde beim Menschen als spezifisch und einen Höhepunkt der Entwicklung. Nach Untersuchung von Kolmer weisen auch andere Tierarten Oberflächenfaltung auf, selbst die Nager, wenn auch in geringerem Grade.

Die Oberfläche der von mir untersuchten Nebennieren der Kaninchen war glatt. Selbst bei schwacher Vergrößerung ließ sich keine Faltenbildung feststellen.

Bei keiner Tierart ist Interrenal und Suprarenalsubstanz allein vorhanden, und man kann daraus auf irgendeinen Zusammenhang beider Gewebsarten schließen. Die Verschmelzung in der aufsteigenden Tierreihe spricht in gleichem Sinne. Die Tatsache des Zusammenhanges berechtigt jedoch nicht einen Schluß über die Art und Weise des funktionellen Zusammenhanges.

In der Marksubstanz wurde bei allen Tierarten chromaffines Gewebe und Adrenalin gefunden. Daher ist die Annahme eines spezifischen Inkretes des Nebennierenmarkes berechtigt.

Bedeutungsvoll sind in der Nebennierenrinde die Lipoidbefunde. Histochemische Lipoidreaktionen haben bei verschiedenen Tierarten verschiedene Lipoidarten ergeben. Nach der Annahme von Sorg und Jaffé ist der Lipoidgehalt der Nebennierenrinde abhängig von dem Gesamtlipoidgehalt des Blutes und dieser wieder von der Ernährung der einzelnen Tierarten. Der Lipoidgehalt

der Nebennierenrinden schwankt bei den gleichen Tieren, auch bei verschiedener Nahrung, in bestimmten Grenzen. Es kommt somit dem Lipoidgehalt der Nebennierenrinde eine gewisse Bedeutung zu. Die Nebennierenrinde übt offenbar einen regulatorischen Einfluß auf den Lipoidstoffwechsel aus.

Vergleichen wir noch den histologischen Aufbau der Nebennierenrinde des Kaninchens mit der des Menschen, so finden wir weitgehende Übereinstimmung in der Zellform und der Anordnung des ganzen Parenchyms.

Während man bis vor wenigen Jahren nur in der Marksubstanz ein bestimmtes Inkret Adrenalin hat nachweisen können, ist nunmehr seit kurzem auch das Inkret der Nebennierenrinde, Cortin, durch die bedeutende Entdeckung von Szent-Györgyi bekannt.

Das Nebennierenrindenhormon wird heute bereits nach dem Verfahren von Swingle und Pfiffner hergestellt. In wenigen Jahren wird wohl über die Bedeutung dieses Hormones Klarheit herrschen, zumal ihre Beziehung zur Geschlechtsfunktion und zu den andern endokrinen Drüsen bereits verschiedentlich unter Beweis gestellt wurde.

Die vorliegende Arbeit soll zu diesem Fragenkomplex einen Beitrag liefern; es wurde mir die Aufgabe gestellt, den Einfluß auf die morphologische Struktur der Nebennierenrinde zu studieren.

A. III. Berichte über die wichtigsten Veränderungen der Nebennierenrinde bei Hyperthyreoidismus in der bisher erschienenen Literatur.

Schon seit mehreren Jahrzehnten ist die Verabreichung von Schilddrüsensubstanz zur Erzeugung eines Hyperthyreoidismus bekannt.

Die Fütterung von Schilddrüsensubstanz förderte anfangs, wie Kiwanskaja-E.Kroll an ihren Versuchstieren feststellen konnten, eine Gewichtszunahme, dann eine Abnahme. Die Tiere zeigten bald eine Veränderung der Behaarung, ihr Unterhaut- und Bauchfellfett verschwanden. Die Nebennieren wurden größer als

bei den Kontrolltieren. In den ersten 10 bis 20 Tagen waren die Veränderungen geringer. Vom 30. Tag an wurde Hypertrophie der Nebennierenrinde beobachtet. Je länger die Fütterung von Schilddrüsensubstanz fortgesetzt wurde, um so größer waren die Nebennierenveränderungen.

Diese Vergrößerung beruht ausschließlich auf Kosten der Rindensubstanz. Ein Einfluß von Hyperthyreoidismus auf die Marksubstanz konnte nicht festgestellt werden. Die Zunahme der Rinde hängt mit der in ihr vorhandenen Fettmenge ab. Diese Fettspeicherung ist das Ergebnis der Infiltration aus dem Blute, in dem als Folge des Hyperthyreoidismus Hyperlipämie auftritt.

Im Anschluß an Beobachtungen von Nebennierenveränderungen bei Hyperthyreoidismus stellte Wolff an weißen Mäusen die Beeinflußbarkeit der Nebennierenlipoide durch Zufuhr von wirksamen Schilddrüsenstoffen im Sinne eines Lipoidschwundes fest. Es gelang ihm aber auch auf andere Weise (Hunger, Infektion), die Lipoidspeicher der Nebenniere in gleicher Richtung zu beeinflussen. Somit wird eine spezifische Wirkung des Schilddrüsenstoffes als nicht bewiesen angesehen und eine allgemeine Erklärung auf dem Wege der Stoffwechselbeeinflussung gesucht. Es handelt sich, wie Mathias vermutet, um eine durch Thyroxin bedingte Steigerung des Grundumsatzes.

Bei Hyperthyreoidismus soll nach Herring die Größe und das Gewicht der Nebenniere steigen. Das gleiche sahen auch K. S. und E. R. Hoskins, Squeer und Grabfield.

Durch Verabreichung von Schilddrüsensubstanz sah Leupold beim Kaninchen eine Vermehrung des Lipoidgehaltes besonders der Nebennierenrinde. F. R. Kraus, Scondi und Munk fanden dagegen eine Lipoidverminderung.

Cramer fand nach Verfütterung von Schilddrüsensubstanz Nekrosen in der Marksubstanz. Pighni und de Paoni wiesen auf die Verminderung des Chloresteringehaltes der Nebenniere hin.

Nach Wegelin findet sich Fett ausschließlich in der Zona glomerulosa und Zona reticularis, dabei ist aber die Zona glomerulosa oft mangelhaft ausgebildet.

Bei Basedow nimmt Friedmann eine Hyperfunktion der Nebennierenrinde an. Nach Askanazy, Gebele, Matti, Wegelin, Landau und Rautmann ist die Rinde bei Basedow

schmal mit mäßigem Lipoidgehalt. Die Marksubstanz bezeichnen Kapelle, Landau, Beier, Hart, Matti, Chrustalew, Rautmann, v. Haberer und Pommer bei Basedow hyperplastisch und stellen schlechte Chromierbarkeit fest (chemische Untersuchungen liegen noch nicht vor). Dagegen sollen nach Pettaval beim Basedow Mark und Rindensubstanz verbreitert sein. Beim Kropf liegen die Verhältnisse ähnlich; jedoch berichtet Wegelin, bei endemischem Kropf im Kindesalter mit diffuser parenchymatöser Struma seien die Nebennieren hyperplastisch (der exakte Beweis fehlt noch).

Bei endemischen Kretinismus sind die Nebennieren normal.

Schilf stellt zwischen Gewicht und Größe von Schilddrüsen und Nebennieren keine Beziehungen fest, dagegen bestehen sie zwischen Adrenalinwirkung und Schilddrüsensubstanz nach Ascher, Flack und Eiger in einer Verstärkung der Schilddrüsensubstanz und der Adrenalinwirkung selbst ohne morphologische Veränderungen.

Fahr fand an einem einzigen Falle Vermehrung des Bindegewebes in der Basalschicht der Nebennierenrinde mit adenomatöser Wucherung in den äußeren Schichten der Nebennierenrinde.

Wenn wir die bedeutungsvollsten in der Literatur bisher erschienenen Arbeiten und Berichte über die Veränderungen der Nebenniere bei Hyperthyreoidismus vergleichen, müssen wir einen außerordentlichen Wechsel der Befunde feststellen. Einmal ist, wie Hirsch betont, der ungeheure Wechsel an Lipoidgehalt in der Nebennierenrinde bei Hyperthyreoidismus allein schon wegen der sehr schwierigen Mengenbestimmungen mit unseren morphologischen Methoden sehr skeptisch zu betrachten, sodann ist es uns bis heute noch nicht gelungen, alle Funktionen der Nebennierenrinde zu bestimmen oder zu isolieren, noch dazu, wo wir die Beziehungen zwischen dem Gehirn und den Nebennieren, zwischen den anderen innersekretorischen Drüsen und den Nebennieren, zu wenig kennen.

Um die anatomisch-histologischen Veränderungen der Nebenniere bei Hyperthyreoidismus zu studieren, führte ich unter Anleitung von Herrn Professor Dr. H. O. Neumann meine Versuche aus. Die Versuche zerfallen in zwei Serien.

B. Versuche und ihre Auswertung

1. Serie.

B. 1. Versuchstiere, behandelt mit organischer Schilddrüsensubstanz.

B. 1a. Das Injektionsmittel Elityran „Bayer".

Für meine erste Versuchsserie benutzte ich das mir freundlichst zur Verfügung gestellte Elityran der I. G. Farben. Es ist aus Schilddrüsensubstanz hergestellt und enthält die Drüsenbestandteile in wirksamer Form. Alle Ballaststoffe sind durch ein besonderes Fraktionierungsverfahren entfernt worden. Und so besteht es aus wirksamer Schilddrüsensubstanz in hoch konzentrierter Form. Elityran besitzt einen Jodgehalt von 0,4 bis 0,6%. Dieser für ein Schilddrüseneiweiß schon recht erhebliche Jodgehalt beträgt nur 1/80 bis 1/100 von dem des Thyroxins — aber auf Jod berechnet — ist die Wirksamkeit des Elityrans etwa 10 mal so groß wie die des Thyroxins (nach C. v. Noorden).

B. 1b. Die Versuchstiere.

Täglich injizierte ich 0,25 ccm subcutan meinen fünf weiblichen, ausgewachsenen, farbigen Kaninchen. Sie hatten ein Anfangsgewicht von 3100 bis 4650 g und waren, außer dem zweijährigen Tier 1, einjährig. Die Tiere bekamen täglich das gleiche Futter und ihre Lebensbedingungen waren die gleichen. Die Injektionen haben sie gut vertragen und zeigten keinerlei Komplikationen, keine Störungen des Allgemeinbefindens und der Nahrungsaufnahme. Jedoch zeigten sie einige Sekunden nach der Injektion eine allgemeine Unruhe, die sich aber bald wieder legte. Versehentlich war eins von den Versuchstieren trächtig. Nach dem zehnten bis vierzigsten Tag wurden die Kaninchen getötet. Anschließend nahm ich die Sektion vor, präparierte die Nebennieren frei und exstirpierte sie. Ich fand die Nebennieren in der für das Kaninchen typischen anatomischen Lage in der Oberbauchgegend, gut in Fett eingepolstert. Die sie versorgenden Gefäße zeigten keinerlei Besonderheiten. Makroskopisch stellten die Nebennieren gegenüber dem normalen Kontrolltier keine Veränderungen dar. Den größten Wert habe ich auf die mikroskopische Untersuchung gelegt.

Tier 1 (Gewichtskurve 1 Nr. 4) wurde am elften Tag getötet. Es hatte ein Anfangsgewicht von 3420 g. Schon am zweiten Tag fiel

das Gewicht auf 3300 g und stieg am folgenden Tage wieder um 50 g. Dann bewegte es sich in den letzten Tagen zwischen 3300 und 3250 g. Am elften Tag wog es 3250 g. Die injizierte Elityranmenge betrug 2,5 ccm. Makroskopisch ließ sich dem Kontrolltier gegenüber keine Abweichung feststellen. Auch zeigte das Fell keinen Haarausfall. Das Tier war versehentlich trächtig.

Tier 2 (Gewichtskurve 1 Nr. 2) zeigte einen stetigen, aber geringen Gewichtsverlust in der ersten Woche. Dann nahm es 150 g zu und blieb die übrige Zeit auf 3940 bis 3900 g stehen. In zwanzig Tagen erhielt es 5,0 ccm Elityran; am einundzwanzigsten Tag wurde es getötet. Erst am vierzehnten Tag bekam es leichten Haarausfall, der sich langsam verstärkte. Sonst zeigte es auch keine Besonderheiten.

Tier 3 (Gewichtskurve 1 Nr. 1) zeigte dagegen einen stetigen Gewichtsverlust. Das Gewicht fiel von 4650 g auf 4300 g in dreißig Tagen. Schon nach dem dritten Tag zeigte es einen Haarausfall, der nach dem zehnten Tag langsam beständig stärker wurde. Das Fell wurde nach dem zwanzigsten Tag matter und struppiger. Im ganzen wurden 7,5 ccm Elityran injiziert. Bei der Obduktion am einunddreißigsten Tag ergab sich im Vergleich zu Tier 1 und 2 weniger Fett in den Unterhautpartien. Reich mit Fett behaftet waren dagegen die Baucheingeweide. Es zeigte sonst makroskopisch keine Veränderungen der Organe.

Tier 4 (Gewichtskurve 1 Nr. 5) zeigte den kontinuierlichsten Verlauf in der Gewichtskurve. 3100 g wog es zu Beginn der Behandlung. Auf diesem Gewicht blieb es in der ersten und zweiten Woche stehen. Zu Beginn der dritten Woche nahm es 150 g zu. verlor aber gegen Ende dieser Woche 50 g und am Anfang der vierten 100 g. Danach und während der ganzen fünften Woche stand es wieder auf seinem Anfangsgewicht. Erst am dreiunddreißigsten Tag nahm es recht langsam kontinuierlich ab und wog am einundvierzigsten Tag 2950 g. In vierzig Tagen erhielt es 12,0 ccm Elityran.

Die Obduktion ergab mäßigen Fettansatz in den Unterhautpartien. Die Nebennieren waren schmal und im ganzen im Verhältnis zu denen des Kontrolltieres lang. Besonders klein waren die Ovarien. Sonst war makroskopisch kein besonderer Befund zu erheben.

Erst am siebenundzwanzigsten Tag fing das Tier zu haaren an. Sonst zeigte es, trotzdem ich es vierzig Tage mit der gleichen Menge Elityran behandelt hatte, äußerlich wenige Veränderungen

in seiner Reaktionslage. Auf dem Untersuchungstisch behielt es die gegebene Stellung einmal unmotiviert lange bei. Kurz nach der Injektion wurde es lebhafter, verharrte aber dann wieder lange in der gleichen Stellung, bis es sie auf einen äußeren Reiz hin wechselte. In seinem Stalle lag es meist in der gleichen Haltung.

Tier 5 (Gewichtskurve 1 Nr. 3) stammte von demselben Wurf wie Tier 4. Es zeigte fast den gleichen Verlauf und dasselbe Verhalten. Sein Anfangsgewicht betrug 3600 g, das es mit geringer Schwankung (20 g am dritten Tag) während der ersten Woche beibehielt. Nach dem dritten Tag zeigte es schon Haarausfall, der langsam zunahm. Im Anfang der zweiten Woche fiel das Gewicht um 50 g, blieb dann bis zu Beginn der dritten Woche konstant. Dann nahm es wieder 50 g. ab. Jetzt stieg das Gewicht um 150 g und das Tier wog am zwanzigsten Tag 50 g mehr als zu Beginn der Behandlung. Vom einundzwanzigsten Tag fiel das Gewicht wieder langsam beständig. Um die Veränderungen nach dem dreißigsten Tag im Vergleich zu Tier 4 studieren zu können, erhöhte ich jetzt die Dosis um das Dreifache. Der Erfolg blieb auch nicht aus. Das Gewicht nahm schneller ab als das des Tieres 4. Während Tier 4 in den letzten zehn Tagen 50 g abnahm, verlor Tier 5 400 g. 17,0 ccm Elityran erhielt es in 14 Tagen.

Die Sektion ergab wenig Unterhautfett, besonders war am Rücken das Fettpolster verschwunden. Die Nebennieren waren im Vergleich zu Tier 4 groß, größer als beim Kontrolltier. Sonst gab die Sektion makroskopisch keinen besonderen Befund.

B. 1 c. Die mikroskopischen Untersuchungen.

Die Nebennieren sind bekanntlich paarige Organe. So konnte ich jedesmal die rechte Nebenniere in Formalin legen, schnitt sie in der Paraffineinbettung und färbte sie mit Haematoxilin-Eosin. Sie wurde nicht chromiert. Die linken Nebennieren aller Tiere wurden in Gelatine eingebettet, geschnitten und mit Sudan III gefärbt.

Das Kontrolltier.

Deutlich ausgeprägt ist die Zona glomerulosa. Ihre Zellen sind an sich klein, die Kerne gut gefärbt. Durch die Kleinheit des Zellleibes erscheinen die Kerne dicht gedrängt stehend. Das Protoplasma ist wabig, ab und zu sieht man kleinste Vakuolen. Fast überall zeigt die Zona glomerulosa gleich breiten Übergang in die Zona fasciculata, wenn auch nicht absolut scharf begrenzt, so macht es doch den Eindruck, als ob an einigen Stellen dieser Übergang ziemlich gleichmäßig erfolgte. Tadellose Säulenanordnung zeigt

die Zona fasciculata. Ihre einzelnen Zellen werden größer, lassen sehr markante Zellgrenzen erkennen. Die Kerne sind nicht mehr so stark gefärbt, dafür aber tritt das Kerngerüst deutlicher hervor. Zumeist sieht man die wabige Struktur des Protoplasmas mit feinsten Vakuolen. Ab und zu liegen zwischen den Zellsäulen feine Spindelzellen, teils sind es die Zellen der Stutzsubstanz, teils Kapillarendothelien. Hier und da kann man noch ein etwas größeres Gefäß erkennen. Nach dem Zentrum zu lösen sich die Zellsäulen allmählich netzförmig auf. Der Übergang in die recht breite Zona reticularis ist sehr unscharf, nicht überall gleichmäßig. Die einzelnen Zellen werden wieder kleiner, die Kerne nehmen das Chromatin besser an. Durch das Kleinerwerden der einzelnen Zellen erscheinen die Kerne dichter zusammengedrängt. Die Kapillaren sind stärker gefüllt und weiter als in der Zona fasciculata. Unscharf ist auch die Begrenzung der Marksubstanz.
Die Fettfärbung zeigt fein- bis großtropfige Fettröpfchen in der Nebennierenrinde, besonders im Übergang zwischen Zona glomerulosa und fasciculata. Der Fettgehalt nimmt zur Zona reticularis hin zu.

Tier 1.

Die Zona glomerulosa ist aufgelockert, aber noch deutlich erkennbar. Ihre Zellen enthalten große Vakuolen, die Kerne sind nicht mehr so stark färbbar, unmerklich geht die Zona glomerulosa in die Zona fasciculata über. Die peripheren Abschnitte der Zona fasciculata enthalten große blasige Zellen. Sie erscheinen fast leer infolge der großen Vakuolen. Doch liegen die Kerne zentral. Zur Zona reticularis hin, die große Vakuolen enthält, ist das Protoplasma der Zellen wieder mehr wabig, ihr Zellinhalt ist dichter. Sehr schmal ist die Zona reticularis, auch die Kerne in ihr sind nicht so stark gefärbt, wie beim nicht schwangeren Tier. Die Kapillaren sind sehr weit und strotzend mit Blut gefüllt. Beim Übersichtsbild fällt die Zona reticularis nicht besonders auf; wenn auch die Dreiteilung der Rindenschicht nicht aufgehoben ist, so ist sie doch nicht mehr so markant, wie im nicht schwangeren Zustand. Wesentliche Veränderungen in der Marksubstanz konnten nicht gefunden werden.
Die Fettfärbung zeigt im ganzen Verfettung, grobtröpfigen Lipoidreichtum in der Zona reticularis, besonders auffallend durch die großen, die ganzen Zellen einnehmenden Tropfen.
Beurteilung:
Irgendwelche Einflüsse von der Einwirkung des Elityran konnten nicht festgestellt werden.

Tier 2.

Der mikroskopische Befund der Nebennierenrinde entspricht im großen und ganzen dem des Kontrolltieres. Nur fällt hier und da in der Umgebung eines Gefäßes eine geringe leukocytere Infiltration auf (siehe Abbildung 1).

Auch die Lipoidverteilung ist kaum anders als beim Kontrolltier.

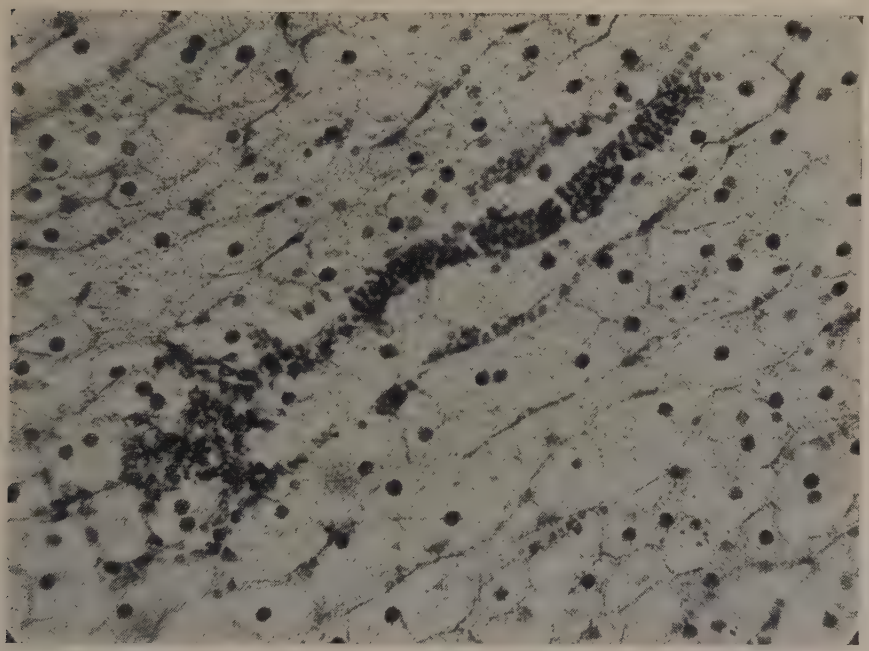


Abbildung 1.

Beurteilung:
Als einziger in die Augen springender Unterschied fällt eine geringe, kleinzellige perivaskuläre Infiltration auf. Ob diese als Reaktion auf die allgemeine Intoxikation aufzufassen ist, müssen erst die anderen Versuchstiere ergeben.

Tier 3.

Bei dem Haematoxilin - Eosin - Präparat dieses Tieres sieht man eine gewisse Verschmälerung der Zona glomerulosa mit starker

Vakuolenbildung in den Zellen. Die Zellen der Zona fasciculata enthalten auch große Vakuolen. Die Zona reticularis ist schmaler als beim Kontrolltier, aber deutlich ausgeprägt. Jedoch zeigt sie hier und da kleinste Einschmelzungsherde des Parenchyms.
Die Fettfärbung des Gelatineschnittes zeigt bei diesem Tier eine auffallend starke Verfettung.

Beurteilung:
Eigenartigerweise werden trotz längerer Behandlung die peripheren Rundzelleninfiltrate vermißt, obwohl das Tier 350 g abgenommen hat. Dagegen findet man in der Zona reticularis einige kleinste Einschmelzungsherde des Parenchyms.

Tier 4.

Der Aufbau ist erhalten, aber in der Zona fasciculata liegen eigenartige Erweichungsherde, deren besondere Eigenart dadurch charakterisiert ist, daß keinerlei Rundzellen in ihrer Umgebung liegen (siehe Abbildung 2).

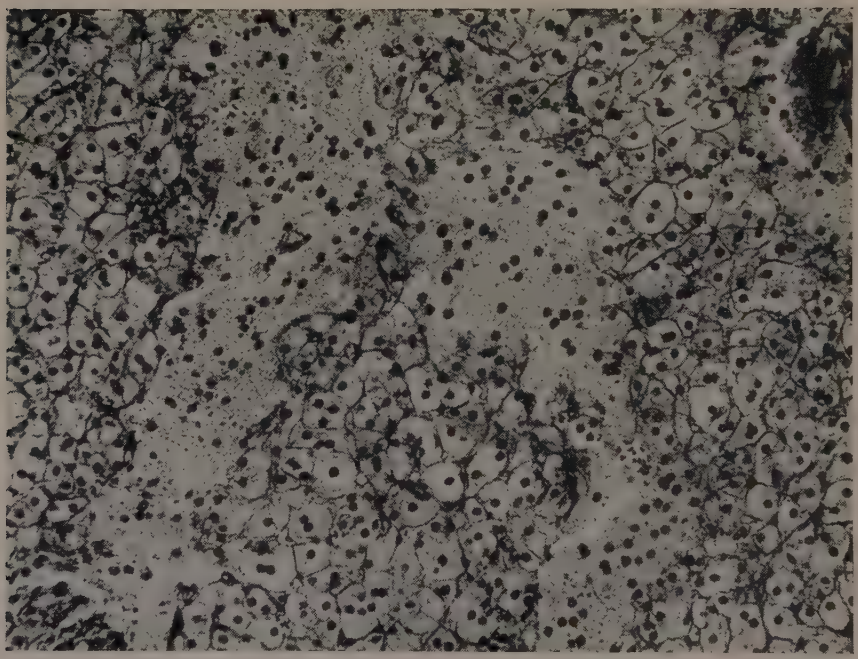


Abbildung 2.

Die Fettfärbung zeigt starke Verfettung in allen Zonen. In den Erweichungsherden ist das Fett besonders großtröpfig.

Beurteilung:

Diese oben beschriebenen Veränderungen des Haematoxilin-Eosin- und des Sudanpräparates sind möglicherweise auf die Thyreoitoxikose zurückzuführen. Wie auch Leupold finden wir eine Vermehrung des Lipoides besonders in den Erweichungsherden.

Tier 5.

Die Nebennierenrinde ist im ganzen schmal. Hier und da ganz vereinzelte kleine Erweichungsherde in der Zona fasciculata, auch hier wieder ohne besondere Zellinfiltrationen. Morphologisch sind die Zellgrenzen verschwunden, das wabige Protoplasma ineinandergelaufen, die Kerne zum größten Teil noch erhalten, jedoch kleiner, das Kerngerüst nicht mehr so deutlich erkennbar.

Die Lipoidanhäufung ist an der Zona glomerulosa sehr gering, sie verstärkt sich im Übergang zur Zona fasciculata, nimmt besonders zur mittleren Schicht der Zona fasciculata weiter zu, um sich im Bereiche der Zona reticularis wieder in großen Tropfen zu zeigen.

Beurteilung:

Trotzdem Tier 5 in den letzten Tagen 5 ccm Elityran bekommen hat, sind die Erweichungsherde nicht so eklatant und in die Augen springend wie bei Tier 4. Der Grund hierfür dürfte wohl — obgleich Tier 4 und 5, wie oben erwähnt, von einem Wurfe stammen — in der individuell verschiedenen Ansprechbarkeit liegen. Trotzdem ist aber bei Tier 5 der Einfluß des Elityran wohl in den Erweichungsherden zu suchen.

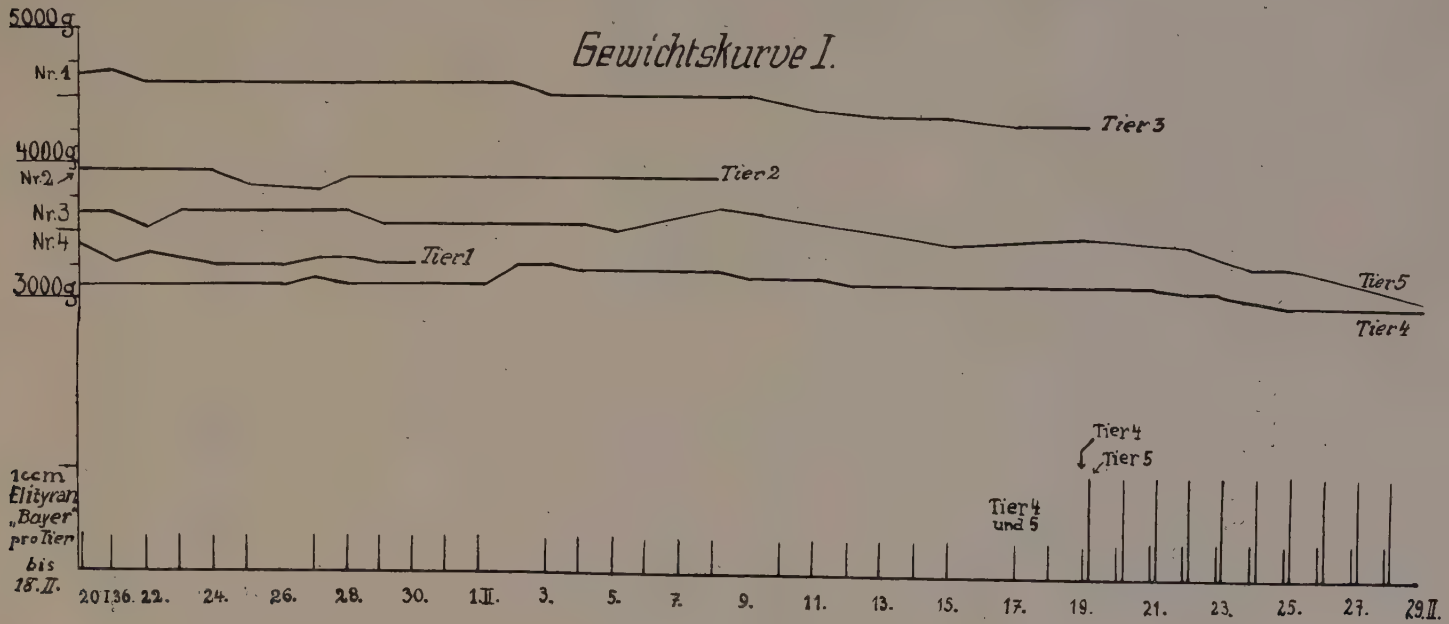
Zusammenfassung der histologischen Befunde von den Tieren der ersten Versuchsreihe.

Vergleichen wir die Präparate der Tiere der ersten Versuchsreihe, so sehen wir eine langsam zunehmende Vergrößerung der Erweichungsherde. Bei Tier 3 fangen diese Erweichungsherde in einigen Zellen an und werden bei Tier 4 und 5 häufiger und größer.

Doch zeigt das Tier 4 größere Erweichungsherde als Tier 5, obwohl dieses Tier wiederum größere Erweichungsherde aufweist als Tier 2.

Bei einem weiteren Tier (Tier 2) sahen wir geringgradige perivaskuläre Rundzellenanhäufung.

Zunehmender Lipoidreichtum ließ sich durchweg bei der histologischen Funktionsprüfung feststellen.



Gewichtskurve der Tiere der 1. Versuchsserie: Ordinate Gewicht in g, Injektionsmittel in ccm; Abszisse Zeit in Tagen (Siehe dazu Tabelle 1 Seite 20).

Tabelle I

I. Versuchsserie

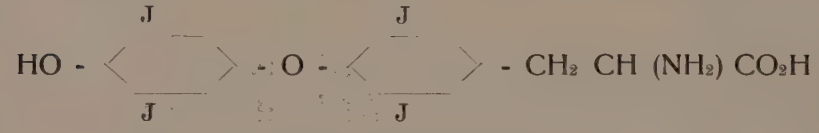
Injektionsmittel Elityran „Bayer".

Tier	Anfangs-gewicht	Endgewicht	Gewichts-verlust	tägl. inj. Elityran	gesamt. inj. Elityran	Lebensdauer	Bemerkungen
0	2250 g	—	—	—	—	—	—
1	3420 g	3250 g	170 g	0,25 ccm	2,5 ccm	11 Tage	trächtig
2	3980 g	3900 g	80 g	0,25 ccm	5,0 ccm	21 Tage	—
3	4650 g	4300 g	350 g	0,25 ccm	7,5 ccm	31 Tage	—
4	3100 g	2950 g	150 g	0,25 ccm	12,0 ccm	41 Tage	—
5	3600 g	3050 g	550 g	1.–31. Tag 0,25; ab 31. Tag 0,75 ccm	17,0 ccm	41 Tage	—

B. 2. Versuchstiere, behandelt mit synthetischer Schilddrüsensubstanz.

B. 2a. Das Injektionsmittel Thyroxin „Roche".

Den drei Tieren meiner zweiten Versuchsreihe injizierte ich täglich Thyroxin „Roche", das mir von der Firma Hoffmann-La Roche gestellt wurde. Thyroxin „Roche" ist eine 1%ige Lösung des synthetischen Thyroxin nach Arbeiten und Angaben von Kendall (1919), Harington (1926) und Barger von der Formel [3 — 3,5 Dijod — 4 — (3',5' — dijod — 4' — oxyphenoxy) phenyl] — α — aminopropionsäure.



B. 2b. Die Versuchstiere.

Wie bei den ersten Versuchstieren waren die Lebensbedingungen für die ein Jahr alten Versuchstiere der zweiten Serie dieselben. Ebenfalls wurden die Injektionen auch gut vertragen und zeigten keinerlei Komplikationen, keine Störungen in der Nahrungsaufnahme bis auf den letzten Tag (bei Tier 6 und 7). Die Tiere waren im ganzen nach der ersten Behandlung infolge des eingespritzten Thyroxins „Roche" (Thyreoitoxikose?) lebhafter, unruhiger und scheuer, besonders gleich nach den Injektionen, und wehrten sich gegen das Herausnehmen aus ihren Ställen, nachdem sie wohl anscheinend den Zweck des Herausnehmens kennengelernt hatten. Versehentlich war wieder ein Tier trächtig. Die tägliche injizierte Menge betrug für Tier 6 und 7 0,5 ccm, für Tier 8 1,0 ccm. Das Fell verlor bei Tier 6 und 7 am zehnten Tag, bei Tier 8 am fünften von seinem Glanze, wurde struppiger und fing an zu haaren. Der Haarausfall nahm an den folgenden Tagen zu. Zwischen dem dreizehnten und siebenundzwanzigsten Tag wurden die Tiere getötet, dann wurden sie genau wie die Tiere der ersten Versuchsserie sofort seziert. Die exstirpierten Nebennieren zeigten außer ihrer Größe makroskopisch keine Besonderheiten. Sie wurden in Formalin gelegt. Die Sektion zeigte auch hier gegenüber dem Kontrolltier sonst makroskopisch keinen wesentlichen Befund.

Tier 6 (Gewichtskurve 2 Nr. 1) hatte ein Anfangsgewicht von 4750 g. In den ersten vier Tagen blieb es auf seinem Gewicht stehen. Danach verlor es bis in die zweite Woche langsam beständig 150 g. In der dritten Woche verlor es 50 g mehr als in der zweiten. Nach dem zwanzigsten Tag fiel das Gewicht schnell; von 4400 g verlor es in zwei Tagen 150 g, am nächsten 100 g, am folgenden 150 g, dann 200 g und wog am fünfundzwanzigsten Tag 3800 g. An diesem Tage verweigerte es die Nahrung und ich fand es am nächsten Tage, 3600 g schwer, tot im Stalle. Da es noch körperwarm war, wurde es sofort seziert.

An den inneren Organen zeigten sich keinerlei makroskopische Veränderungen. Das Tier war versehentlich trächtig. Die Todesursache ist in den durch den Hyperthyreoidismus bedingten Störungen auf die Nebennieren und den Gesamtstoffwechsel zu suchen.

Das Tier zeigte in den letzten Tagen vor seinem Tode eine lebhafte Unruhe und sträubte sich sehr gegen das Herausnehmen aus dem Stall. Auf dem Untersuchungstisch behielt es in den letzten Tagen die gegebene Stellung nicht bei und war unruhig. Die Gesamtdosis betrug 11,0 ccm Thyroxin „Roche".

Tier 7 (Gewichtskurve 2 Nr. 2) wog im Anfang 4500 g. Schon gleich nach der ersten Injektion fiel das Gewicht. Dann zeigte es wie Tier 6 fast denselben Gewichtsverlust. In der ersten Woche verlor es 250 g, in der zweiten blieb sein Gewicht auf 4250 g stehen. In der dritten Woche verlor es weiter langsam 100 g und zeigte in der vierten Woche, wie Tier 6, den Gewichtssturz von 3800 auf 3200 g in sechs Tagen. Da es am sechsundzwanzigsten Tag die Nahrung verweigerte und auch am siebenundzwanzigsten morgens nichts mehr fraß, tötete ich es.

Makroskopisch zeigte der Sektionsbefund, außer den großen Nebennieren und dem geringen Unterhautfett, keine Besonderheiten dem Kontrolltier gegenüber.

Der Allgemeinzustand war besser als bei Tier 6. Jedoch war auch eine gewisse Unruhe festzustellen und das Herausnehmen aus dem Stall schien ihm nicht zu behagen. Auf dem Untersuchungstisch legte es nach den ersten Injektionen eine auffallende motorische Unruhe an den Tag und mußte alles in seiner Umgebung täglich von neuem beschnuppern, verhielt sich sonst aber so friedlich wie die Tiere der ersten Versuchsserie. In 26 Tagen bekam es im ganzen 11,5 ccm Thyroxin „Roche".

Um die Einwirkung des Thyroxin „Roche“ auf die Nebennieren jedoch in kürzerer Zeit studieren zu können, injizierte ich dem *Tier 8* (Gewichtskurve 2 Nr. 3) täglich 1,0 ccm und am vorletzten Tag 1,5 ccm. Das sonst so ruhige Tier zeigte gleich nach dem zweiten Tag eine Veränderung der Reaktionslage, die es bis zum Schluß der Behandlung beibehielt. Es wurde unruhiger und erregter. Das Herausnehmen aus dem Stall wurde nur mit Widerwillen ertragen. Auf dem Untersuchungstisch zeigte es sich motorisch stigmatisierter als Tier 6 und 7. Die hohen Dosen wurden sonst jedoch gut vertragen. Am ersten Tag nahm es von 2250 g 100 g ab, dann fiel das Gewicht langsamer, fast gleichmäßig. Am zwölften Tag wog das Tier 1700 g. Am Sonntag wurde diesmal keine Unterbrechung in der Behandlung eingelegt.

Das Fell hatte am zehnten Tag seinen Glanz verloren. Der Sektionsbefund zeigte außer mittelgroßen Nebennieren und dem fast restlos geschwundenen Unterhautfett keinen besonderen Befund.

B. 2 c. Die mikroskopischen Untersuchungen.

Tier 6.

Leidlich erhalten ist die Zona glomerulosa und die peripherste Schicht der Zona fasciculata. Die Zona glomerulosa hebt sich, wie das für die Schwangerschaft so charakteristisch ist, nicht so deutlich ab, wie beim unschwangeren Tier. Die auffallendsten Veränderungen findet man aber in den mittleren und Zentralabschnitten der Zona fasciculata und der Zona reticularis. Hier liegen strotzend gefüllte Kapillaren. Die Zellsäulen der Rindenschicht sind buchstäblich erdrückt, Zellgrenzen sind nicht vorhanden, die Kerne z. T. völlig verschwunden oder sehr blaß. Z. T. sieht man bereits Rundzelleneinwanderung in diese großen nekrotischen Bezirke.
Durchgreifende Verfettung des gesamten Organes zeigt das Fettpräparat.

Beurteilung:

Im wesentlichen findet man also eine starke Nekrosebildung in der Zona reticularis mit beginnender Rundzelleninfiltration. Man hat den Eindruck, daß diese Veränderungen der Grund für die Thyreoitoxikose sind. Jedoch muß auch hier die Frage aufgeworfen werden, ob diese Veränderungen nicht als Folge von Asthenie, Kachexie oder allgemeiner Intoxikation aufzufassen sind, oder ob es sich um spezifische Veränderungen handelt.

Tier 7.

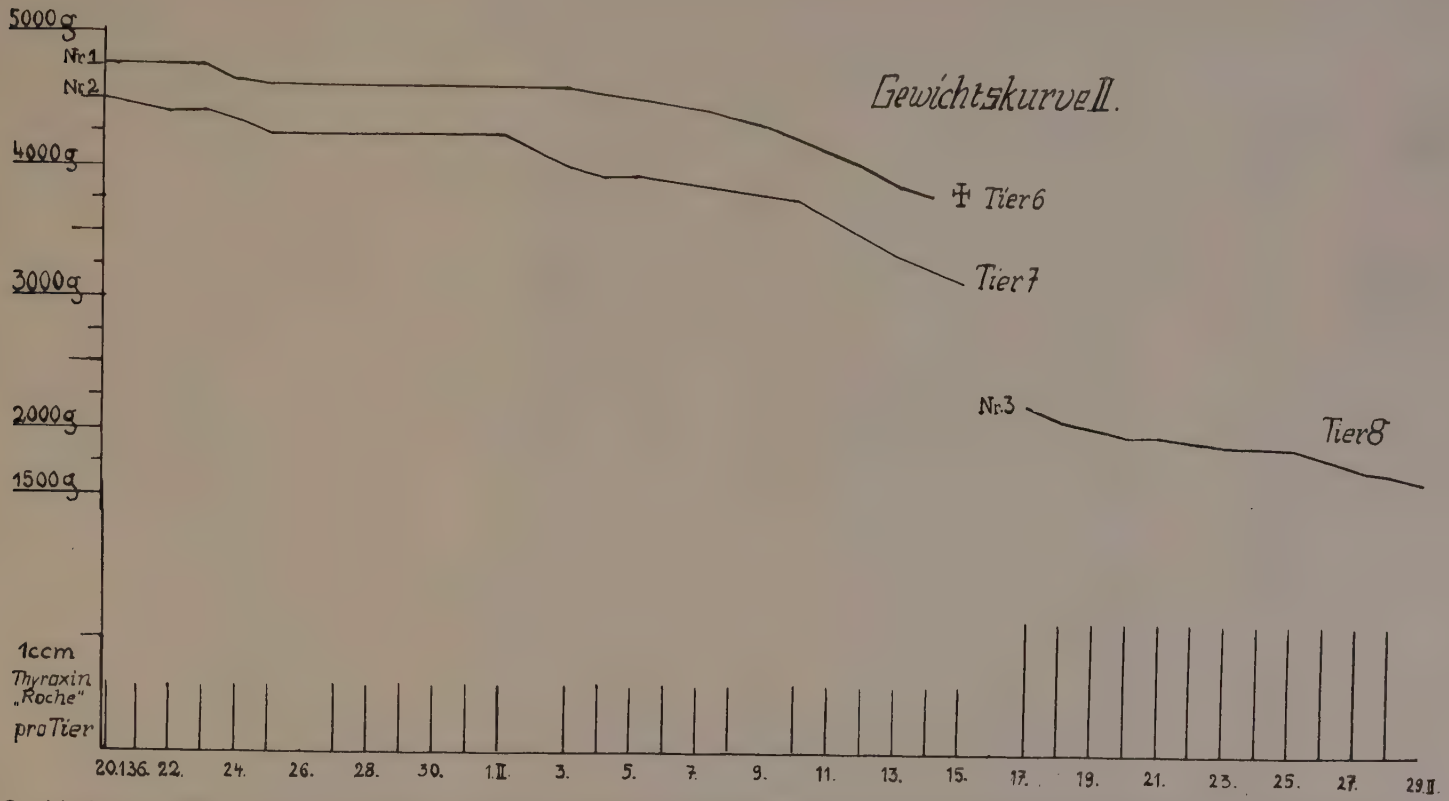
Besonders interessant sind die Präparate dieses Tieres, da man im Verlauf der Gefäße allenthalben ausgedehnte perivaskuläre Rundzilleninfiltrationen antrifft, Rundzellen, die sich z. T. wie kleine Abszesse anhäufen und das Parenchym zur Einschmelzung gebracht haben. Man sieht buchstäblich ganze Straßen solcher Rundzellen zwischen den Parenchymzellen der Zona fasciculata bis Zona glomerulosa ziehen (siehe Abbildung 3). Die gesamte Befallenheit des Organes ist aber nicht so weitgehend wie beim schwangeren Tier.

Bei der Fettfärbung sieht man auch bei diesem Tier eine großtropfige Verfettung aller drei Zonen des Nebennierenparenchyms.

Abbildung 3.

Beurteilung:

Wir müssen uns auch bei Tier 7 hier wieder fragen, ob nicht dieselben Momente wie bei Tier 6 die Veränderungen hervorgerufen



Gewichtskurve der Tiere der 2. Versuchsserie: Ordinate Gewicht in g, Injektionsmittel in ccm; Abszisse Zeit in Tagen (Siehe dazu Tabelle 2 Seite 28).

Tabelle II

II. Versuchsserie

Injektionsmittel Thyroxin „Roche".

Tier	Anfangs-gewicht	Endgewicht	Gewichts-verlust	tägl. inj. Thyroxin	gesamt. inj Thyroxin	Lebensdauer	Bemerkungen
6	4750 g	3600 g	1150 g	0,5 ccm	11,0 ccm	26 Tage	trächtig †
7	4500 g	3200 g	1300 g	0,5 ccm	11,5 ccm	27 Tage	—
8	2250 g	1700 g	550 g	1. – 11. Tag 1,0 ccm 12. Tag 1,5 ccm	12,5 ccm	13 Tage	—

haben, oder ob sie durch die Einwirkung der Schilddrüsensubstanz bedingt sind.

Tier 8.

Obwohl dieses Tier in der Hälfte der Zeit die gleiche Dosis wie Tier 6 und 7, sogar 1 ccm mehr erhalten hat, sind hier in der Nebennierenrinde beim Haematoxilin-Eosin- und Sudanpräparat keinerlei Veränderungen nachzuweisen.

Beurteilung:

Erstaunlich ist an sich, daß dieses Tier keine Veränderungen aufzuweisen hat, obwohl es dieselbe Menge (sogar 1 ccm mehr) Thyroxin „Roche" erhalten hat. Ich habe dem Tier 8 absichtlich die gleiche Dosis wie Tier 6 und 7 gegeben, um die an sich merkwürdige Tatsache zu bestätigen, wie sie Kiwanskaja-E. Kroll und Cramer gefunden haben, daß die Einwirkung von künstlich zugeführter Schilddrüsensubstanz nur dann Veränderungen in der Nebennierenrinde setzt, wenn sie über längere Zeit fortgesetzt wird.

Zusammenfassung der histologischen Befunde von den Tieren der zweiten Versuchsreihe.

Tier 6 und 7 zeigen im großen und ganzen eine Übereinstimmung in dem histologischen Untersuchungsbefund, dagegen zeigt Tier 8, trotz gleicher injizierter Thyroxinmenge, auffallende Abweichung.

C. Zusammenfassung.

A. Gesamtbeurteilung der histologischen Präparate der ersten und zweiten Versuchsreihe.

Eigenartigerweise fand ich bei den morphologischen Untersuchungen der Nebennierenrinde bei Hyperthyreoidismus in der mir zugänglichen Literatur keine derartigen Veränderungen im Sinne von Nekrosen und Rundzelleninfiltraten, wie ich sie an meinen histologischen Untersuchungen zeigen und feststellen konnte.

Ob die unterschiedlichen Befunde der ersten und zweiten Versuchsserie auf die unterschiedliche Wirksamkeit beider Präparate zurückzuführen ist, bedarf noch weiterer Klärung.

Die Fettanhäufung zeigte bei den Tieren der ersten Versuchsreihe langsam zunehmende Verfettung, während sie bei den Tieren der zweiten Versuchsserie (Tier 6 und 7) ausgesprochen grobtropfig war.

B. Es steht zur Diskussion:

I. Wie sind die morphologischen Veränderungen entstanden,

a) handelt es sich um eine hormonale Einwirkung, oder

b) sind diese Veränderungen Zeichen einer allgemeinen Intoxikation?

Das Auftreten von Nekrosen ist uns bekannt bei den Degenerations- und Umbauprozessen der Nebennierenrinde des Säuglings, die ja lediglich für den Menschen eigen sind, und sonst bei keinem anderen Säugetier gefunden wurden (Landau, Bloch): ferner kennen wir diese Degenerationsprozesse als Entwicklungsstörungen, pathologische Schrumpfungsprozesse (Addison), Zerstörungen durch Blutung (auch sogar postmortale Veränderungen). Wir finden Veränderungen der Nebennierenrindenzellen und Zelleninfiltrate bei Kreislaufstörungen (selbst bei Stauungszuständen im Pfordader-Kreislauf), bei infektiösen toxischen Schädigungen des Organes sogar auch bei Rindengeschwülsten.

Da bei unseren Tieren keine pathologischen Zustände vorlagen, sind wir mit allem Vorbehalt (zu kleine Versuchsserie) geneigt, diese morphologischen Veränderungen — Cramer stellte bei Schilddrüsenverfütterung Veränderungen der Nebennierenrin-

denzellen fest, wie wir sie bei Kälteeinwirkung und Infektion finden — als Folge der hormonalen Einwirkung und nicht als Zeichen einer Intoxikation anzusehen.

II. Muß die Frage aufgeworfen werden, wie sind die verschiedenartigen Befunde bei den einzelnen Tieren zu erklären,

a) sind die beiden benutzten Präparate in ihrer Wirksamkeit so verschieden,
oder

b) handelt es sich um eine reine Dosierungsfrage?

Nach Berichten der Firma Bayer und Hoffmann-La Roche sind beide Präparate verschieden, beträgt doch der Jodgehalt des Elityrans nur 1/80 bis 1/100 von dem des Thyroxins; jedoch dürfte die Dosierung auch zu den unterschiedlich gefundenen Veränderungen beitragen.

III. Stimmen unsere weiteren Beobachtungen mit denen in der Literatur überein? Sind sie mit ihnen zu vergleichen?

Vor allen Dingen fanden wir:

a) Eine Veränderung der Reaktionslage der Tiere während der Behandlung.
Köhler, Kiwanskaja-E. Kroll fanden auch eine Veränderung der Reaktionslage. Auch war das Verhalten unserer Tiere im Vergleiche zu dem bekannten klinischen Bilde nicht anders zu erwarten.

b) Eine Gewichtsabnahme und Schwund des Unterhautzellfettes.
In der Literatur ist die Gewichtsabnahme bei Hyperthyreoidismus mehrfach beschrieben worden. Sie ist auch aus dem klinischen Bild bekannt. Kiwanskaja-E. Kroll, Köhler und Wolff stellten auch bei künstlichem Hyperthyreoidismus Gewichtsabnahme und Unterhautzellfettschwund fest.

c) Eine Vergrößerung der Nebennieren.
Herring, K. S. und E. R. Hoskins, Squeer und Grabfield sahen auch eine Vergrößerung der Nebennieren, jedoch wird diese Vergrößerung von anderer Seite bestritten.

d) Einen Haarausfall und Veränderung der Haareigenschaften.
Bei Hyperthyreoidismus wird vielfach Haarausfall beschrieben. Köhler und Wolff beobachteten auch bei Hyperthyreoidismus Haarausfall und Veränderung der Haareigenschaften.

e) Eine akzessorische Nebenniere.
Mehrfach wird in der Literatur eine akzessorische Nebenniere als Entwicklungsanomalie beschrieben.

f) Daß Veränderungen bei künstlichem Hyperthyreoidismus erst dann festgestellt wurden, wenn er über längere Zeit einwirkte.
Hier stimmen unsere Beobachtungen (außer Tier 5) mit den Arbeiten von Kiwanskaja-E. Kroll überein. Köhler bestätigt diese Tatsache.

g) Jm allgemeinen eine Verbreiterung der Rindensubstanz.
Pettaval, v. Haberer, Pommer u. a. sahen beim Basedow auch eine Verbreiterung der Rindensubstanz.

h) Eine Vermehrung des Lipoidgehaltes.
Leupold beschrieb bei Hyperthyreoidismus eine Vermehrung des Lipoidgehaltes der Nebennierenrinde, dagegen fanden F. R. Kraus, Wolff und Scondi eine Lipoidverminderung.

i) Keine Vermehrung des Bindegewebes mit adenomatöser Wucherung der äußeren Schicht der Nebennierenrinde, wie sie Fahr in einem Falle beschrieb.

Trotzdem unsere Beobachtungen sich weitgehend mit den wenigen Befunden aus der Literatur decken, heben wir doch selbst hervor, daß es ein gewagtes Unterfangen ist, aus so einer kleinen Reihe von Versuchstieren bindende Schlüsse zu ziehen. Infolgedessen fassen wir die vorliegende Arbeit als Anregung auf, in Zukunft der Nebennierenrinde in ihrer Bedeutung zu den endokrinen Drüsen mehr Beobachtung zu schenken und neben der biologischen Funktionsprüfung die histologischen Veränderungen der einzelnen Organe nicht außer acht zu lassen.

Man wird in Zukunft nur weiter kommen, wenn diese schwierigen Untersuchungen des Zusammenspieles der endokrinen Drüsen nach jeder Richtung geprüft werden.

Im Laboratorium der Universitätsfrauenklinik zu Marburg/Lahn laufen zur Zeit weitere Bearbeitungen in dieser Richtung.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimen Medizinalrat Professor Dr. Erwin Kehrer für die freundliche Übernahme des Korreferates zu danken. Ebenso sage ich Herrn Professor Dr. H.-O. Neumann für die in liebenswürdigster und entgegenkommendster Weise erteilten Anregungen, Ratschläge und Unterstützungen meinen aufrichtigsten und ergebensten Dank.

Literatur.

Abellin-Bern: Thyrosin und Thyroxin. Klinische Wochenschrift Nr. 50 und 51, 1935.

Albrecht und Weltmann: Über das Lipoid der Nebennierenrinde. Wien, Klinische Wochenschrift, 1911.

Arnold, J.: Ein Beitrag zur feineren Struktur und Chemismus der Nebenniere. Arch. f. pathol. Anatomie v. Virchow, 35, 1866.

Aschhoff: Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Jena 1928.

Atwell, W. J.: An experimental analysis of cortain pituitary-adrenal-gonad relationstrips, Endocrinology 1932, 16, 639 aus Endokrinologie 13, 1934.

Bayer: Nebennieren, Handbuch der inneren Sekretion. M. Hirsch, Band 1 und 2, 1929.

Biedl: Lehrbuch der inneren Sekretion. Berlin-Wien 1920.

Bittdorf: Beiträge zur Kenntnis der Path. der Nebennieren. D. Archiv f. kl. M. 100, 1910.

Daly und Strouse (Chikago): Die Glandula thyreoidea während der Schwangerschaft. Journ. of the ameri. med. assoc. vol LXXXIV Nr. 2425 aus Zentralblatt für Gynäkologie 1928.

Dietrich, A.: Patholog. Anatomie, Band II. Leipzig 1934.

Dietrich und Siegesmund: Nebennieren im Henke-O. Lubarsch, Handbuch der spez. Pathologie u. Anatomie 1926.

Gegenbauer: Anatomie, Band II. Leipzig 1896.

Goldzieher: Interrenin, das Hormon der Nebennieren. Kl. Wochenschrift 1928 I.

Hartmann, F. A. und K. A. Brownell: Endokrinologie 10/1932 309. The vital hormone of the adrenal cortex. Amer. journal of physiol. 1931 97, 530.

Jaffé und Maine: Nebennieren im M. Hirsch, Handbuch der inneren Sekretion, Band I und II. 1929.

Kisch: Experimentelle Untersuchungen über die Funktion der Nebennieren. Klin. Wochenschrift Nr. 37, 1924.

Kiwanskaja-Kroll, E.: Zur Morphologie des experimentellen Hyperthyreoidismus. Das inkretorische System des im Wachstum

begriffenen Organismus bei systematischer Fütterung mit Schilddrüsensubstanz. Virch. Arch. f. Anatom. und Phy. Bd. 2682, 1928.

Köhler: Beiträge zur Kenntnis der thyreosuprarenalen Erkrankung. Virch. Archiv. 1931, 281, 466.

Kraus: Zur Pathogenese des Diabetes Mellitus. Auf Grund morphologischer Untersuchungen der endokrinen Organe. Virch. Arch. 247 1, 1923.

Landau: Die Beziehungen der Nebennieren zum Cholesterinstoffwechsel. Verh. d. D. pathol. Ges. 1914.

Laquer: Hormone und innere Sekretion. Dresden und Leipzig 1934.

Neumann, H.-O.: Innere Sekretion der Nebenniere. Med. Klinik 1935.

— Nebennierenrinden-Blastome und Interrenalismus. Endokrinologie 1934.

Nitta, K.: Untersuchungen über die Wechselbeziehung zwischen Schilddrüse und Nebennierenrinde in Bezug auf den Fettgehalt der Organe und des ganzen Körpers. Fol. endocrin. japon. 1929, 4 aus Endokrinologie 4 1929.

Materna, A. und Januschke, E.: Nebenniere, Gewicht, Wasser und Lipoidgehalt. Virch. Archiv 263, 1927.

Plecnik: Zur Histologie der Nebennieren des Menschen. Arch. f mikrosk. Anatomie 60/1902.

Poll, H.: Die innere Sekretion der Bauchspeicheldrüse, Nebenniere und des Eierstocks. Med. Kli. 1931, H. 7.

Quervain: Endokrinologie 1930, Bd. VI Nr. 1.

Reiß, M.: Die Hormonforschung und ihre Methoden. Urban und Schmarzenberg 1934.

— Studium über die Funktionen der Nebennierenrinde. Berichte über d. ges. Gynäkologie und Geburtshilfe. 608/1931.

Scerdjukoff, M.: Die inkretorischen Prozesse des Drüsenparenchyms des Ovariums und der Nebenniere bei vitaler Färbung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 214/1926.

Schuler, W.: Synthesen in tierischem Organismus, ihre Erforschung und Bedeutung. Münchener Med. Wochenschrift Nr. 29, S. 1148.

Stilling: Über die kompensatorische Hypertrophie der Nebenniere. Virch. Arch. 118/1889.

Stöhr: Lehrbuch der Histologie. Jena 1889.

Szondi, L.: Studien zur Theorie und Klinik der endokrinen Korrelation. Endokrinologie 9, 5 1931.

Tamman: Beitrag zur Morphologie der Nebenniere. Beitrag zur pathol. Anatomie u. z. allg. Pathologie 73/1925.

Wegelin, C.: Wechselwirkung zwischen Schilddrüse und anderen endokrinen Organen. Henke - O. Lubarsch 1926.
Weißenfeld: Zur Pathologie der Nebennieren. Beitrag zur pathol. Anat. u. z. allg. Path. 70 1922.
Wendt, H.: Über die Behandlung der Basedow'schen Krankheit mit großen Dosen Vitamin A (Vogan). Münchener Med. Wochenschrift Nr. 29 S. 1161.
Wolff: Nebennierenlipoide und Thyreoidea. Zentralblatt f. allg. Pathol. und pathol. Anat. Bd. 40.
Ziegler: Pathologische Anatomie. Band II, Jena 1902.
Ziese, H.: Nebennierenrinde und weibliches Genitalsystem. Inaugural-Dissertation. Marburg/Lahn.

Lebenslauf

Am 20. März 1910 wurde ich, Karl Otto Happel, als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Otto Happel und seiner Ehefrau Dina Happel geb. Guyot in Minden i. Westf. geboren.
Ich besuchte mit 6 Jahren die Knabenmittelschule in Minden und kam nach bestandener Aufnahmeprüfung im Jahre 1920 auf das staatliche Gymnasium zu Minden. In der Obersekunda wechselte ich auf eigenen Wunsch im Einverständnis mit meinen Eltern die Schule und begab mich an das ev. stift. Gymnasium zu Gütersloh.

Nach bestandener Reifeprüfung hatte ich den Wunsch, den Beruf des Vaters und Großvaters zu ergreifen. So studierte ich Medizin. anfangs in Marburg, dann in Kiel und München. Ich folgte dem Rufe der Reichsregierung zum Ostsemester nach Königsberg, ging von hier wieder nach Kiel, um dann den Schluß meines Studiums in Marburg zu verbringen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

in Marburg:

Alverdes, Baur †, Brock, Claußen, Dittler, Enke, Freudenberg, Göppert, Grüneisen, Grüter, Kehrer, Kestermann, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Nauck, H.-O. Neumann, Meerwein, Pfannenstiel, Ruete, Rix, Schrader, Schwenkenbecher, Strecker, Versé;

in Kiel:

Anschütz, Bautzmann, Benninghof, Heine, Löhr, Puhl, Rodenwaldt, Siebke, Seiffert, Stemmler, Rausch von Traubenberg, Tietze, Wolf, Zahn;

in Königsberg:

Clauberg, Erb, Läwen, Mikulicz;

in München:

Borst, Lexer, Frd. von Müller, von Zumbusch.